

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-23395

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)3月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 19/19				
A 6 1 K 31/70	ADU			
	A E B	9454-4C		

発明の数2(全9頁)

(21) 出願番号	特願昭61-245654	(71) 出願人	999999999 スローン-ケツタリング インステイテュート フオー キャンサー リサーチ アメリカ合衆国, 10021 ニュー ヨーク, ニュー ヨーク, ヨーク アヴェニュー 1275番地
(22) 出願日	昭和61年(1986)10月17日	(72) 発明者	キヨウイチ エイ. ワタナベ アメリカ合衆国, 10573 ニュー ヨーク, ライ プルツク, ウィルトン ロード 28 番地
(65) 公開番号	特開昭62-161797	(74) 代理人	弁理士 佐田 守雄
(43) 公開日	昭和62年(1987)7月17日		
(31) 優先権主張番号	7 8 9 0 7 2		
(32) 優先日	1985年10月18日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

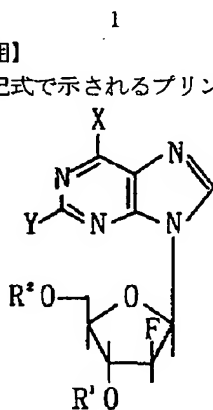
審査官 松浦 新司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2'-フルオロ-アラビノフラノシルプリンヌクレオシド

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で示されるプリンヌクレオシド



(式中、XおよびYは同一または異なる水素原子、ハロゲン原子、OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNHアシルであり、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子、炭素数1~7のアルキル

基、ベンジル基およびベンズヒドリル基より選ばれたアルキル基またはフェニル基、クロロフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、およびナフチル基より選ばれたアリール基であり、NHアシルは、炭素数1~20を有する直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルキル基を有するアルカノイルアミドあるいはアロイルアミドである。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なる水素原子、炭素数1~20を有する直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルカノイル基あるいはベンゾイル基またはナフトイル基よりなるアロイル基を表す、但し、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>が水素原子を表す場合は、XはOH、Yはハロゲン原子、OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>またはNH<sub>2</sub>、XはSR<sup>3</sup>、Yは水素原子またはNH<sub>2</sub>を表す。)

【請求項2】 9-(3'-o-アセチル-5'-o-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-ベンズアミドプリン

3

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミドプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミド-2-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-ベンズアミド-2-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミド-2-プロモプリン 10

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-ベンズアミド-2-プロモプリン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌクレオシド。

【請求項3】9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-アセトアミドプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-アセトアミド-6-クロロプリン 20

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-アセトアミド-6-プロモプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-アセトアミド-6-チオプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-ベンズアミドプリン 30

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-ベンズアミド-6-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-ベンズアミド-6-チオプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-プロモプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-チオプリン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌクレオシド。

【請求項4】9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-クロロヒポキサンチン

9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノ 50

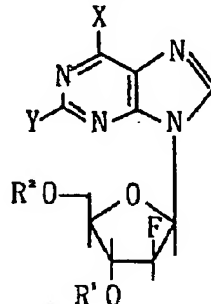
4

フラノシル)-2-メトキシヒポキサンチン

9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-2-メチルヒポキサンチン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌクレオシド。

【請求項5】下記式で示される



(式中、XおよびYは同一または異なる水素原子、ハロゲン原子、OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNHアシルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子、炭素数1~7のアルキル基、ベンジル基およびベンズヒドリル基より選ばれたアラルキル基またはフェニル基、クロロフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、およびナフチル基より選ばれたアリール基であり、NHアシルは、炭素数1~20を有する直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルキル基を有するアルカノイルアミドあるいはアロイルアミドである。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なる水素原子、炭素数1~20を有する直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルカノイル基あるいはベンゾイル基またはナフトイル基よりなるアロイル基を表す、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が水素原子を表す場合は、XはOH、Yはハロゲン原子、OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>またはNH<sub>2</sub>、XはSR<sup>3</sup>、Yは水素原子またはNH<sub>2</sub>を表す。) プリンヌクレオシド又はその酸付加塩と医薬上承認される担体とよりなる腫瘍成長阻止ならびにレイシュマニア・トピカの生育阻止活性を有する医薬組成物。

【請求項6】ヌクレオシドが

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-ベンズアミドプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミドプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミド-2-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-ベンズアミド-2-クロロプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ- $\beta$ -D-アラビノフラノシル)-6-アセトアミド-2-プロモプリン

9- (3' - $\alpha$ -アセチル-5' - $\alpha$ -ベンゾイル-2' -デ

オキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-6-ベンズアミド-2-プロモプリン  
の群から選択される特許請求の範囲5の医薬組成物。

【請求項7】ヌクレオシドが

- 9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-アセトアミドプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-アセトアミド-6-クロロプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-アセトアミド-6-プロモプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-アセトアミド-6-チオプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-ベンズアミドプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-ベンズアミド-6-クロロプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-ベンズアミド-6-チオプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-6-クロロプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-6-プロモプリン  
9- (3' -o-アセチル-5' -o-ベンゾイル-2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)  
-2-メトキシ-6-チオプリン

の群から選択される特許請求の範囲5の医薬組成物。

【請求項8】ヌクレオシドが

- 9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) -2-クロロヒポキサンチン  
9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) -2-メトキシヒポキサンチン  
9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) -2-メチルヒポキサンチン

の群から選択される特許請求の範囲5の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

背景

この発明は2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分を持ち、抗寄生虫剤特にライシユマニア・トロピカに対して有効性のある新規なプリンヌクレオシドに関する。

ここに記載の発明はアメリカ合衆国健康福祉局からの組 50

成金の下での研究中被にされたものである。

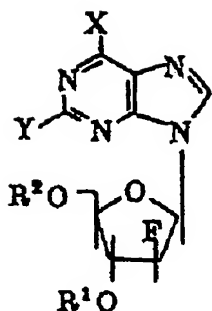
9- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) アデニンの合成については、抗腫瘍性で抗ウイルス性の天然に存在するヌクレオシドの9- (β-D-アラビノフラノシル) アデニン (ara-A) のアナログとして、我々の研究室から報告された [ライト等, ジャーナル・オブ・オーガニク・ケミストリー, 第34巻2632頁 (1969年)]。その合成はD-キシロースからの2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノース誘導体の多段階調製から成り、2-フルオロ糖は融合法によつて2,6-ジクロロプリンと縮合され、次いでプリンをアデニンへ多段階変換する。

次いで1- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) シトシン (FAC) は、適当な糖ハライドとシトシンをシリル化法によつて縮合することによつて我々の研究室で合成された。そして、FACはその抗腫瘍性について評価された [ウイルソン糖, ジャーナル・オブ・メデイシナル・ケミストリー, 第13巻, 369頁 (1970年)]。FACは組織培養でL-1210マウス白血病細胞に対して、1- (β-D-アラビノフラノシル) シトシン (ara-C) や1- (β-D-アラビノフラノシル) -5-フルオロシトシン (ara-FC) に匹敵する生育阻害効果を持っていた。

我々はその後D-グリコースから2-フルオロ-アラビノースを調製する効果的な方法を開発し [ライヒマン等, カーボハイドレート・リサーチ, 第42巻, 233頁 (1975年)]、抗ウイルスあるいは抗腫瘍剤として多くの5位-置換ウラシルやシトシンを調製した [ロベス等, アメリカ特許4, 171, 429 (1979年)]。2' -フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分を含む多くのピリミジンヌクレオシドは、強い抗ヘルペスウイルス活性を示し [フオックス等「ヘルペスウイルス臨床的, 医学的基礎的展望」シオタ等編エクセプタ・メデイカ・アムステルダム, 1982年135頁]、そしてあるものはよい抗腫瘍活性を示した [パーチエナル等, キャンサー・リサーチ, 第42巻2598頁 (1982年)]。2' フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分をもつプリンヌクレオシドは、我々の研究室で合成された [ライト等, 既出] 以外は全く報告されておらず、またアデニンヌクレオシドの生物活性も全く報告されていない。

要約

本発明のヌクレオシドは次のような式Iで示される。



I

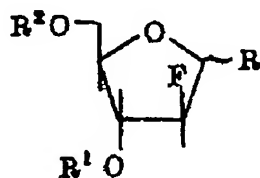
ここでXおよびYは水素、OR<sup>3</sup>（ケトまたはエノール）、SR<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NHアシルまたは塩素か臭素のようなハロゲンであり（XとYは同じでも異なつてもよい）、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素か、メチル、エチル、プロピルのような炭素数1~7の低級アルキル基か、ベンジル、ベンズヒドリル、p-メトキシベンジルのようなアラルキル基か、フェニル、p-クロロフェニル、トルイル、p-メトキシフェニル、ナフチルのようなアリル基である（R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は同じでも異なつてもよい）。

NHアシルはアルカノイル基かアロイルアミドでもよい。「アルカノイル」はアルキルが直鎖または分枝した鎖で、炭素数1~20の飽和または不飽和炭化水素基であるアルキルカルボニル基を包含する。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素またはアシル基で（R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は同じでも異なつてもよい）、アシル基はフオルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、三級ブチリル、パレリル、ピバロイル、カプロイル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ステイリジル、パルミトオレイル、オレイル、リノレニル、アラキドニルのような炭素数1~20のアルカノイル基でもよい。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はまたベンゾイル、ナフトイルのようなアロイル基でもよく、その芳香基はp-トレイル、p-アニソイル、p-クロロベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、または2,4-ジニトロベンゾイルといったように、さらにアルキル、アルコキシ、ハロまたはニトロ部分で置換されてよい。R<sup>2</sup>はアダマントイル基でもよい。但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が水素を表す場合は、XはOH、Yはハロゲン原子、OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>またはNH<sub>2</sub>、XはSR<sup>3</sup>、Yは水素原子またはNH<sub>2</sub>を表す。

明細な説明

本発明において望ましい出発原料は次のような一般式IIで示すことができる。



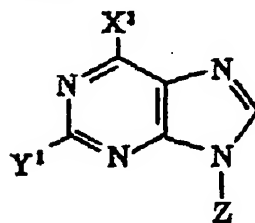
II

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は先に定義されたものである。

Rは塩素、臭素またはアセトキシである。

式IIの化合物の合成は我々によつて報告された（ライヒマン等、既出）。

式IIの出発原料は一般式IIIの親核化合物と反応せしめられる。



III

ここでX<sup>1</sup>およびY<sup>1</sup>は水素、OR<sup>5</sup>（ケトまたはエノール）、SR<sup>5</sup>、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、塩素か臭素のようなハロゲンあるいはシリル化されたN-アシル基である（X<sup>1</sup>とY<sup>1</sup>は同じでも異なつてもよい）。

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は水素か、トリ置換したシリル基か、メチル、エチル、プロピルのような炭素数1~7の低級アルキル基か、ベンジル、ベンズヒドリル、p-メトキシベンジルのようなアラルキル基か、フェニル、p-クロロフェニル、トルイル、p-メトキシフェニル、ナフチルのようなアリル基である（R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は同じでも異なつてもよい）。

シリル化されたN-アリル基はアルカノイル基または解離可能なアミドプロトンがトリ置換シリル基で置換されたアロイルアミドである。

トリ置換シリル基はトリメチル、トリエチル、トリプロピル、トリイソプロピル、トリブチル、三級ブチルジメチル、テトラメチレン-イソプロピル、テトラメチレン-三級ブチル、トリベンジルまたはフェニルジメチルを冠する各シリル基である。

Zは水素、トリ置換シリルまたはクロロ水銀、プロモ水銀、アセトキシ水銀のような重金属誘導体である。

この反応はハロゲン化された炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、酢酸エチル、アセトニトリルのようなカルボン酸誘導体またはN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で、乾燥剤（例えばドライエライトやモルキュラーシーブ）を使用または使用することなく、25℃~200℃の温度範囲で1時間から10日間行われる。

式IIの反応物対式IIIの反応物のモル比は1:10でよく、望ましくは1:3である。

反応終了後、混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。重金属の誘導体を使つたときは、残渣をハロゲン化した炭化水素溶媒（好ましくはクロロホルム）に再溶解し、溶液を30%ヨウ化カリ溶液で次に水で洗った後、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウムあるいは塩化カルシウム上で乾燥し、次いで減圧下で蒸発乾固した。

3', 5'-ジ-O-アシルヌクレオシド（式I）は、望ましくはエタノールまたはメタノールであるアルカノール

などの溶媒から、あるいは望ましくはエタノール・ジエチルエーテルであるアルカノール・ジアルキルエーテルまたは石油エーテルなどの溶媒系から直接結晶化することによって、あるいは溶出液としていろいろな溶媒系を使用して、望ましくはクロロホルム・メタノール (40:1 v/v) を使ってシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーによって純粋な状態で得ることができる。

$R^1$ と $R^2$ が水素である式 I の遊離のヌクレオシドは、3', 5' - ジ - O - アシル中間体をアルカノール中のアルカリ金属アルコキシドで、好ましくはメタノール中の 0.01 から 0.1M のナトリウムメトキシサイドで鹸化するか、もし X が SH, SR あるいはハロゲンでなければ、3', 5' - が保護されたヌクレオシドをアミン・アルカノール混液中で、好ましくは 10% ~ 30% のメタノール性アンモニアにより -10°C ~ 100°C の間で、好ましくは 10°C ~ 30°C の間で 5 分間から 3 日間処理することによって得ることができる。

X がハロゲン (Cl または Br) で、 $R^1$ と $R^2$ が水素である式 I の遊離のヌクレオシドは、対応する 3, 5 - ジ - O - アルカノイル中間体 (X が Cl が Br で、 $R^1$ と $R^2$ が同じか異なるアセチル、プロピオニル、ブチリルのような低級アルカノイル基である式 I) を、水またはアルカノイル中の鉱酸、好ましくはメタノール中 5 ~ 15% の塩酸で処理することによって調製される。

X が SH である式 I の 6 - チオプリンヌクレオシドは、X が OH である式 I の 3', 5' - ジ - O - アシルヌクレオシドを五硫化燐 ( $P_2S_5$ ) またはロウソン試薬 [2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジフオスフエタン - 2, 4 - ジスルヒド] のジオキサン溶液またはビリジン溶液中で、10 分ないし 24 時間寒流温度でチア化 (thiation) することによって得られる。チア化剤に対するモル比は 1:0.5 から 1:1 である。遊離の 6 - チオプリンヌクレオシドは前記のようにして鹸化で得られる。6 - チオプリンヌクレオシドも対応する 6 - ハロプリンヌクレオシドをチオウレアで処理することによって対応するチウロニウム塩を形成させ次いで酸で加水分解することによって得られる。式 I の 2 - チオプリンヌクレオシド (Y は SH) は対応する 2 - ハロプリンヌクレオシドをチオウレアで処理し、次いで中間体性のチウロニウム塩を酸で加水分解することによって得られる。

X が SR である 6 - アルキルメルカプト - または 6 - アラルキルメルカプトプリンヌクレオシドは、遊離の 6 - チオプリンヌクレオシド (式 I で X = SH,  $R^1=R^2=H$ ) を、アルカリ金属水酸化物または炭酸塩またはアルカリ金属アルコキシドの存在下、好ましくは水中 1.0 から 1.2 当量の水酸化ナトリウムまたはメタノール中 1.0 から 1.2 当量のソジウムメトキシドの存在下で、水またはアルカノールに溶かしたアルキルハライドまたはアラルキルハライドまたはジアルキル硫酸で処理することで得られる。アルキルハライドはメチル、エチル、プロピル、イソプロピ

ル、3 級ブチル、ペンチルのような炭素数 1 ~ 5 の低級アルキルの臭化物又は沃化物である。アラルキルハライドはベンジル、p - クロロベンジル、p - メチルベンジル、p - ニトロベンジル、O - ニトロベンジルのようなものの塩化物または臭化物である。

6 - アミノ置換ヌクレオシド (式 I,  $R^1, R^2=H$ , X =  $NR^3R^4$  で、 $R^3$ と $R^4$ は互いに同じか異なる H、アルキル基、アラルキル基またはアシル基である) もまた、6 - チオヌクレオシド (式 I, X = SH,  $R^1, R^2=H$ )、6 - アルキル - またはアラルキルメルカプトチオヌクレオシド (式 I, X = SR,  $R^1, R^2=H$ )、6 - ハロヌクレオシド (式 I, X = Cl または Br,  $R^1, R^2=H$ ) あるいはその 3', 5' - ジ - O - 及びそのアナログ (式 I, X = SH, SR, Cl または Br で、 $R^1$ と $R^2$ は同じか異なるアルカノイル基またはアシル基) を、水またはアルカノール (好ましくはメタノール) 中で対応するアミン (アンモニアを含む) と 0°C ~ 160°C の温度で 1 ~ 5 気圧の圧力範囲の下で処理することによって得られる。

6 - ヒドロキシ置換ヌクレオシド (式 I で X が OH) は、6 - アミノ、6 - チオあるいは 6 - 置換チオヌクレオシド (式 I, X =  $NR^3R^4$ , SH または SR) を酸加水分解するか、6 - ハロ - ヌクレオシド (式 I, X = Cl または Br) を塩基加水分解することによって調製される。

5' - O - アルカノイルヌクレオシド (式 I,  $R^2=$ 炭素数 4 ~ 20 のアルカノイル基,  $R^1$ , X 及び Y は式 I で決られているもの) は、対応する遊離のヌクレオシドまたは塩酸塩 (もしヌクレオシドがアミノ基をもつ場合) を 1.1 当量のアルカノイルハライドと N, N - ジメチルホルムアミドまたは N, N - ジメチルアセタミド中で 0°C ~ 100°C の範囲、好ましくは室温で 1 ~ 72 時間処理することによって得られる。アルカノイルハライドには、n - 酪酸、イソ酪酸、n - バレリアン酸、イソバレリアン酸、カプロン酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキチン酸、ステイリジン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノレン酸、アラキドン酸のような炭素数 4 ~ 20 の飽和または不飽和脂肪酸の塩化物または臭化物が含まれる。

反応終了後、混合物を減圧で濃縮し、残渣をまずエーテルで、好ましくはジエチルエーテルと共に、次いで 1 ~ 2N の重炭酸ソーダ溶液と共に完全にすり碎く。残渣はメタノール、エタノール、プロパノールのような適当なアルカノールや酢酸エチル、プロピオン酸メチルのようなアルカン酸エステルあるいはこれらの溶媒混液から結晶化される。

5' - O - アロイルヌクレオシド (式 I,  $R^2=$ ベンゾイル、トルオイル、p - クロロベンゾイル、p - ニトロベンゾイル、アニソイル、ナフトイルのようなアロイル基,  $R^1=H$ ; X と Y は式 I で規定したもの) および 5' - O - アダマントイルヌクレオシド (式 I,  $R^2=$ アダマントイル基,  $R^1=H$ ; X と Y は式 I で規定したもの) もまた、同様

な方法で対応する遊離のヌクレオシドまたはHCl塩（もしヌクレオシドがアミノ基をもっている場合）を1.5～4当量の対応する酸ハライドで処理することによつて調製される。

遊離のヌクレオシド（式IでXおよび/またはYがアミノ基、モノ置換アミノ基、あるいはジ置換アミノ基）は、有機酸と無機酸の両方と酸付加塩を形成する。好ましくは、酸付加塩は医薬上容認される酸付加物である。非容認性の（医薬として容認されない）酸付加塩は、この分野でよく知られたイオン交換法によつて医薬として認められる酸付加塩に変換できる。医薬上認められる酸付加塩の例には塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、グルコン酸などの酸付加塩が含まれる。

遊離のヌクレオシド（式I）及びその酸付加塩は、抗寄生虫及び抗ガン活性を示す有用な治療剤である。それらは有機性または無機性の不活性担体材料で腸内または非経口投与に敵した医薬用担体と一緒に医薬用調製品の形で用いられる。そのような担体の例は水、ゼラチン、アラビアゴム、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール、ベトロレウムゼリー等がある。その医薬品は固形（例えば錠剤、糖衣錠、カプセルなど）や液剤（溶液、懸濁液、エマルジョンなど）に仕立てられる。調製品は殺菌することができ、また保存剤、安定剤、保湿剤、乳化剤、浸透圧をかえるための塩、緩衝液のようなアジュバントを含むことができる。そのような調製品はまた他の治療剤を含むことができる。

以下に示す例は限定を加えることなしに本発明をさらに説明する。

#### 実施例1

3'-O-アセチル-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-アルオロ-D-アラビノフラノシル臭素（903mg、25 $\mu$ mol）、N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデニン（1.48g、6.2 $\mu$ mol）及びモルキュラーシープ（4A、3g）の混合物を塩化メチレン25mg中で強力に攪拌しながら3日間還流する。室温に冷やした後、混合物をセライトパッドで濾過する。2つの主要な産物を含む濾液（シリカゲル薄層プレートでR<sub>f</sub>=0.08と0.99、塩化メチレン-メタノール9:1系）を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン-メタノール20:1の混液を使つてシリカゲルカラムでクロマトグラフィーを行ない、9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデニン（440mg、34%）を易動度の低い画分から泡状で得る。

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FH<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値:C, 60.12;H, 4.24;F, 3.66;N, 13.4

%. 分析値:C, 59.23;H, 4.46;F, 3.66;N, 13.13.

同じ方法を用い、出発原料として対応するプリンアナログを使つて以下の化合物も調製される。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-フル

オロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-アセチルアデニン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-ベンゾイル-2-クロロアデニン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-アセチル-2-クロロアデニン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-ベンゾイル-2-ブロモアデニン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-N<sup>6</sup>-アセチル-2-ブロモアデニン。

#### 実施例2

2-アセタミド-6-クロロプリンの水銀塩（8.8g、20 $\mu$ mol）

1）〔アクトンおよびイワモト、シンセティック・プロシーディングス・オブ・ニューフレイツク・アンド・ケミストリー、第1巻25頁（1968年）〕とセライト（4.0g）をキシレン（400ml）にまぜ、キシレンを200ml以下にまで留去させる。懸濁液を室温にまで冷却し、それに3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-D-アラビノフラノシルプロミド（7.2g、20 $\mu$ mol）のキシレン溶液（80ml）を加える。混合物を攪拌しながら還流温度で15時間加熱した後、熱時濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム（200ml）に溶解する。

溶液を30%ヨウ化カリ溶液（80ml×2）、水（100ml×2）で順次洗い、脱水し、蒸発させた後、残渣をシリカゲルカラムでクロロホルム-メタノール30:1を溶出液としてクロマトグラフィーにて処理する。主要なヌクレオシド画分を減圧濃縮し、残渣を2回エタノールから結晶化して9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-2-アセタミド-6-クロロプリン（1.65g、17%）を得た。融点154～156℃。

C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値:C, 51.27;H, 3.87;Cl, 7.22;F, 3.87;N, 14.24. 分析値:C, 51.12;H, 4.15;Cl, 7.33;F, 3.87;N, 14.67.

同様の方法で出発原料として対応するプリンアナログの水銀塩を使つて以下の化合物も調製される。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-2-アセタミドプリン。

9-（3'-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-2-アセタミド-6-ブロモプリン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル）-6-クロロプリン。

9-（3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デ

13

オキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-ブロモプリン。

#### 実施例3

9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-クロロプリン (1.5g, 3.05mmol) とチオ尿素 (1.5g, 20mmol) をエタノール中で15時間還流加熱する。冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムで溶出液としてクロロホルム-メタノール30:1を用いて分画する。主要なヌクレオシド含有画分を集めて減圧濃縮し、残渣をエタノールから結晶化し9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-チオプリン (250mg) を得た。融点136~139°C。

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sの計算値:C, 51.53;H, 4.09;F, 3.89;N, 14.13;S, 6.54。分析値:C, 51.34;H, 4.31;F, 3.97;N, 14.94;S, 6.55。

同様な方法で出発原料として対応する6-クロロプリンヌクレオシドを使つて以下の6-チオプリンヌクレオシドが調製される。

9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン。

9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-チオプリン。

9-(3'-O-アセタミド-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-ベンズアミド-6-チオプリン。

#### 実施例4

9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-チオプリン (190mg, 0.39mmol) を、1Mメタノール性ナトリウムメトキシaid (6.5ml) に溶解し、3時間還流温度で加熱する。室温に冷やした後、混合物をダウエツクス50 (H<sup>+</sup>型) で中和し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。エタノールで残渣を粉末化すると、9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-6-チオプリン (74mg) が無色結晶として得られる。融点244~245°C (分解)。  
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値:C, 39.87;H, 3.99;F, 6.31;N, 23.26;S, 10.63。分析値:C, 39.75;H, 4.07;F, 6.14;N, 23.16;S, 10.41。

同様な方法で出発原料として対応する保護されたヌクレオシドを使つて次のヌクレオシドが調製される。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2,4-ジアミノプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノプリン。

14

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-グアニン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-グアニン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メトキシプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-チオプリン。

#### 実施例5

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) アデニン (140mg, 0.52mmol) を50%酢酸水溶液 (8ml) に溶かした溶液に、12時間毎に4回に分けて亜硝酸ソーダ (100mg) を加え、反応をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで追跡する (展開溶媒: 酢酸エチル-イソプロパノール-水13:4:1)。出発原料が全て消費された後、混合物をダウエツクス50 (H<sup>+</sup>型) のカラム (5×0.5cm) に通過させる。カラムを水で洗う。主要なヌクレオシド含有画分を集め、凍結乾燥して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) ヒポサンチン (35mg) を無色の綿毛状固体として得る。

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>Oの計算値:C, 41.67;H, 4.51;F, 6.60;N, 19.44。分析値:C, 41.84;H, 4.22;F, 6.76;N, 19.81。

同じ方法に従い、相当するアデニンヌクレオシドを用いて以下の化合物も調製される。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-クロロヒポキサンチン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシヒポキサンチン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メチルチオヒポキサンチン。

#### 実施例6

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン (136mg, 0.48mmol) とヨウ化メチル (141mg, 1.0mmol) を0.2N水酸化ナトリウム (2.5ml) 中、室温で2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮した後、残渣をアセトン2mlですりつぶす。9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メチルチオプリンが、エタノールからアセトン不溶部分を再結晶することによって純粋の状態で見られる (67mg)。融点152~153°C。

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値:C, 44.00;H, 4.33;F, 6.33;N, 18.67;S, 10.67。分析値:C, 43.94;H, 4.40;F, 6.53;N, 18.52;S, 10.80。

同じ方法で相当する6-チオプリンヌクレオシドを使つて以下の6-メチルチオ誘導体も調製される。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-6-メチルチオプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-メチルチオプリン。

#### 実施例7

9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-クロロプリン (600mg, 1.22mmol)、2-メルカプトエタノール (0.6ml) 及び0.375Mナトリウムメトキサイドの混合物をメタノール (16ml) 中で15時間ゆるやかに還流する。混合物を0℃に冷却し、結晶性の沈殿を濾過して集め、水 (10ml) に溶解し、ダウエツクス50 (H<sup>+</sup>型) で中和する。濾過して樹脂を除いた後、濾液を減圧濃縮し、残渣を水から再結晶して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) グアニン (73mg) を得る。融点250~251℃。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・1/2H<sub>2</sub>Oの計算値:C, 40.82;H, 4.42;F, 6.46;N, 23.81。分析値:C, 41.04;H, 4.35;F, 6.59;N, 23.71。同じような方法で9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) ヒポキサンチンは9-(3'-O-アセチル-5'-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-20

#### 実施例8

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン (140mg, 0.49mmol) とラネニツケル (100mg) を水中で2時間還流加熱し、混合物をセライト層に通すことで熱時濾過する。濾液を減圧濃縮し、固形の残渣をメタノールから再結晶して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) プリン (66mg) を得る。融点173~175℃。C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>の計算値:C, 47.24;H, 4.33;F, 7.46;N, 22.05。分析値:C, 47.22;H, 4.33;F, 7.68;N, 22.05。同じ方法によつて相当する6-チオプリンヌクレオシドを用いて、以下の化合物も作られる。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノプリン。

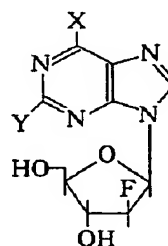
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシプリン。

#### 生物活性

本発明の化合物は抗腫瘍活性及び抗トリパノゾーマ活性を示す。第1表は代表的なヌクレオシドの抗腫瘍活性を示している。9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) グアニンと9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオグアニンはその活性がマウスの白血病細胞L-1210とP-815に対しては中庸であるがヒトの腫瘍細胞株であるナマルバやCCRF-CEMに対して強い阻害活性を示す。

第1表

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) プリン類の細胞障害性



X	Y	L <sub>1210</sub> <sup>(a)</sup>	P-815 <sup>(a)</sup>	[D <sub>50</sub> ] <sup>(b)</sup> (μM)	CCRF-CEM <sup>(b)</sup>
OH	H	>30	>30	~30	15.1
OH	NH <sub>2</sub>	2.0	5.4	0.7	<0.10
SH	NH <sub>2</sub>	11.0	4.6	1.2	0.10
SH	H	27.0	10.0	2.0	10.0
NH <sub>2</sub>	H	>30	>30	3.0	0.67

(a) マウス白血病細胞

(b) ヒト細胞

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル) ヒポキサンチンは0.6 μMの濃度でレイシユマニア・トロピカの生育を50%阻害するがL-1210細胞に対しては100 μMの濃度で細胞障害性を示さない。

フロントページの続き

(72)発明者 チュン ケイ. チュ  
アメリカ合衆国, 30602 ジョージア, ア  
センズ, ユニバーシティー オブ ジョー  
ジア, スクール オブ ファーマシー内  
(番地無し)

(72)発明者 ジャツク ジェイ. フォックス  
アメリカ合衆国, 10606 ニューヨーク,  
ホワイ ト ブレインズ, サウス レキシ  
ン アヴェニュー 424番地



- (56) 参考文献 · Journal of Organic Chemistry, vol. 34, No. 9 (1969), P. 2632-35  
· Pharmaceutical Research, vol. 1, No. 5 (1985), P. 217-220